

10. vuosikerta  
10 årgången  
10th Annual volume

## S a m m a n d r a g

### Ledare

Tom Wikberg ..... 24 Med samarbete effektivare kvalitetskontroll i Europa

Hannu Kankaanranta | Eeva Moilanen |

Aarne Lahdensuo ..... 25 När en astmapatient uppvisar symtom trots inhalationssteroid

Hanna-Maija Koponen-Piiroinen ..... 29 Eletroniska recept utformas

### Läkemedelsanvändning

Ulla Närhi | Outi Pirinen ..... 31 Ökad användning av sömnmedel

## S u m m a r y

### Editorial

Tom Wikberg ..... 33 Collaboration boosts quality control in Europe

Hannu Kankaanranta | Eeva Moilanen |

Aarne Lahdensuo ..... 34 Asthma not adequately controlled by inhaled steroids

### Drug use

Ulla Närhi | Outi Pirinen ..... 38 The use of hypnotics on the increase

40 Lääkelaitoksen päätöksiä

Tom Wikberg

FAD, DOCENT, LABORATORIECHIEF  
Farmaceutiska avdelningen  
Läkemedelsverket

## Med samarbete effektivare kvalitetskontroll i Europa

Kvalitetskraven för ett läkemedelspreparat fastställs i procedurerna för beviljande av försäljningstillstånd. Inom Europeiska unionen har man för läkemedel sedan 1995 beviljat försäljningstillstånd genom den centraliserade proceduren, genom proceduren för ömsesidigt erkännande och på nationell basis. Trots att många nya innovationer genomgår den centraliserade proceduren, är proceduren för ömsesidigt erkännande, som bygger på nationellt beslutsfattande, ett betydligt vanligare sätt att skaffa försäljningstillstånd för ett läkemedel. I Finland fick år 2001 ca en fjärdedel av preparaten försäljningstillstånd genom den centraliserade proceduren. Då preparaten kommer ut på marknaden, övervakar myndigheterna med laboratorieförsök, att preparaten verkligen uppfyller kvalitetskraven som fastställts för dem.

Inom EU-området har sedan 1999 ett system fungerat, där EDQM (*European Department for the Quality of Medicines*) koordinerar kvalitetskontrollen i enlighet med ett kontrollprogram som godkänts av EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*). Varje preparat undersöks i två laboratorier, vilka hör till nätverket av officiella kontrolllaboratorier i medlemsländerna (*European Network of Official Medicines Control Laboratories*). Så kan man dra nytta av det samlade kunnandet i medlemsländernas laboratorier, samt undvika mångdubbelt arbete och onödig provtagning. Det ovannämnda gäller endast preparaten som centraliserat godkänts för försäljning.

De goda erfarenheterna av samarbetet har lett till, att man nu planerar att utvidga samverkan laboratorier emellan till att omfatta även läkemedelspreparaten som godkänts enligt proceduren för ömsesidigt erkännande. Vid ett möte i Strasbourg i december år 2000 kom laboratorierna överens om att inleda ett försök. Försöksperioden är nu på slutrakan och ett evaluerings-

möte skall enligt planerna hållas i början av år 2002. Farmaceutiska laboratoriet vid Läkemedelsverket har aktivt varit med om att planera och prova ut nya procedurer. Arbetsfördelningen söker ännu sina former, men kommer att effektivera kvalitetskontrollen. Detta beror på att ett laboratorium som seriearbete kan analysera prover som tagits på olika håll i Europa, i stället för att varje prov analyseras skilt för sig i de nationella laboratorierna. Samtidigt blir det möjligt att jämföra testresultaten för de olika proven.

För närvarande går en stor del av kontrolllaboratoriernas tid till att skaffa substanser, utrustning och anvisningar samt till metodvalidering och dokumentation. Genom att ta flera prov i skilda länder och analysera dem på ett ställe, förbättras övervakningens effektivitet, emedan det att provserien växer, exempelvis från ett prov till tre eller fyra, inte märkbart förlänger tiden som går till analysarbetet.

Samarbetsformerna bör dock utformas så, att de deltagande myndigheterna utan problem ömsesidigt kan godkänna resultaten. Ett sätt att öka resultatens tillförlitlighet och trovärdighet är att inom laboratorierna utveckla kvalitetssystem och att ackreditera metoderna. Åtminstone vore det tillsvidare önskvärt, att resultaten av kvalitetskontrolltesterna säkerställs i ett annat laboratorium, då alla samverkande laboratorier ännu inte är ackrediterade. Oberoende av i vilken riktning systemet utformas, har Farmaceutiska och Biologiska laboratorier vid Läkemedelsverket goda förutsättningar att delta i det europeiska samarbetet. Laboratorierna har ett kvalitetssystem som uppfyller kraven i standarden EN ISO/IEC 17025 och FINAS-ackreditering för de inom kvalitetskontrollen viktigaste metoderna.

# Sammandrag

Hannu Kankaanranta

Docent, Tammerfors universitet | Tammerfors universitets sjukhus

Eeva Moilanen

Professor, Tammerfors universitet | Tammerfors universitets sjukhus

Aarne Lahdensuo

Professor, Tammerfors universitets sjukhus

## När en astmapatient uppvisar symtom trots inhalationssteroid

Typiskt hos personer som lider av måttlig fortgående astma (1, 2, 3) ("step 3", "moderate persistent asthma") är att astmasymtom förekommer t.o.m. dagligen trots regelbunden medicinering med inhalationssteroider (beklometason eller budesonid  $\leq 1000$  mikrog/dygn eller flutikason  $\leq 500$  mikrog/dygn) och att det mot anfall behövs flera doser läkemedel i veckan eller t.o.m. dagligen. Ofta iakttas också avvikelser i lungfunktionsprov. Astman är således inte i bra terapeutisk balans och behandlingen måste effektiviseras. Alternativ är att förstora dosen inhalationssteroid eller att till behandlingen lägga en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist, en leukotrienantagonist eller teofyllin.

### Red ut

Innan du ändrar medicineringen skall du reda ut

- Använder patienten inhalationssteroid enligt givna instruktioner?
- Kan patienten inhalera riktigt?
- Eventuella förvärrande miljöfaktorer (t.ex. husdjur, ändringar i arbetsmiljön, intressen)

Om ingenting som kan korrigeras framkommer på dessa punkter eller om man inte kan förbättra situationen måste medicineringen effektiviseras.

### Skall jag höja dosen inhalationssteroid?

Genom att höja dosen inhalationssteroid kan man kanske nå flera

anti-inflammatoriska effekter som inte nås med mindre doser. Därför förefaller en höjning av dosen vara ett i princip förnuftigt sätt att närma sig problemet.

I provningar (t.ex. 4,5) har man iakttagit en statistiskt signifikant dosrespons, men överraskande nog uppträdde en signifikant skillnad bara mellan den minsta och den största budesoniddosen (200–1600 mikrog/dygn) när man mätte PEF-ändringar på morgonen eller FEV<sub>1</sub> när man mätte PEF-värden på kvällen, symtom på dagen eller natten eller användningen av anfallsmedicin, upptäcktes inte en signifikant skillnad mellan doserna. Liknande resultat har man fått med beklometason och flutikason trots en t.o.m. 8–20-faldig skillnad mellan den minsta och största dosen (6,7). Däremot avvek redan t.ex. den minsta flutikasondosen (50 mikrog/dygn), signifikant från placebo i fråga om alla undersökta storheter (6). I en metaanalys (N=2 324) (8) som utredde dosresponsen för flutikason vid behandlingen av astma slöt man sig till att 80 % av nyttan med höga doser av flutikason (1000 mikrog/dygn) nåddes redan med dosnivån 70–170 mikrog/dygn och 90 % av nyttan med dosen 100–250 mikrog/dygn. Den maximala effekten av flutikason nåddes ungefär vid dosnivån 500 mikrog/dygn. I en annan metaanalys (9) förbättrade flutikason resultaten av lungfunktionsprov och minskade symtomen samt behovet av läkemedel vid anfall vid alla prövade dosnivåer (100–1000 mikrog/dygn) jämfört med placebo. Också i dessa provningar förekom emellertid den

enda signifikanta skillnaden mellan doserna 100 och 1000 mikrog/dygn. En metaanalys utförd med beklometason (10) ger liknande resultat. Med budesonid (11) får man vid lindrig eller måttlig astma inte signifikant dosrespons med dosintervallet 200–1600 mikrog/dygn när man mäter sekundkapaciteten, PEF-värdena på morgonen, symtom eller användning av läkemedel vid anfall. Däremot minskar en höjning av budesoniddosen från 200 mikrog/dygn till 800 mikrog/dygn försämrings-skedena hos patienter som lider av måttlig eller svår astma.

Undersökningar av lungfunktionen eller astmasymtomen vid behandling av astma ger inte alltid en tillförlig bild av den astmatiska inflammationen i bronkerna. Utgående från de snävare provningar som hittills har publicerats verkar det så att den tilläggs effekt som nås med en fördubbling av inhalationssteroider inte heller bedömd med inflammationsmätare (t.ex. hyperreaktivitet, eosinofiler, kväveoxid i utandningsluften) i allmänhet ens är statistiskt signifikant (10,12–14).

I samband med en höjning av dosen ökar den mängd läkemedel som suggs upp systemiskt i samma proportion som det läkemedel som inhaleras i lungorna. Biverkningarna av inhalerade glukokortikoider är i allmänhet relativt lindriga. Risken för systemiska biverkningar stiger emellertid när doserna av inhalationssteroider ökar. Störningar i binjurebarkens funktion leder bara sällan till behov av en ersättande behandling, men visar att inhalerade glukokortikoider kan orsaka övriga

systemiska biverkningar (15). Risken för en nedgång i den egna kortisolproduktionen och nedsatt bentäthet ökar klart när dygnsdosen av beklometasondipropionat och budesonid överstiger 1 500 mikrog och flutikasonipropionat 750 mikrog (16). Risken för systemiska biverkningar varierar emellertid individuellt. Även om risken för biverkningar och betydelsen av dem i långverkande behandling till många delar fortfarande är oklar, är det säkert förnuftigt att försöka använda den minsta möjliga effektiva dosen.

### **Skall jag lägga en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist till läkemedelsbehandlingen?**

Effekten av de långverkande beta<sub>2</sub>-agonisterna formoterol och salmeterol varar ca 12 timmar. Då man lägger denna till en astmapatients steroidmedicinering har det visat sig att de bättre än placebo eller en regelbunden kortverkande medicinering med beta<sub>2</sub>-agonister ökar livskvaliteten och resultaten av lungfunktionsproven, minskar symtomen på natten och skyddar mot belastning samt mot obstruktion av bronkerna på grund av ett flertal ospecifika faktorer (17). Under de senaste åren har också ett flertal prövningar publicerats, i vilka man har jämfört tillägg av ett långverkande sympatomimetikum med en ökning av dosen inhalationssteroider hos sådana astmapatienter som har symtom som passar in på aktiv astma trots en liten eller måttlig dos inhalationssteroid.

#### **Salmeterol**

I en färsk metaanalys har man jämfört tillägg av salmeterol med en höjning av inhalationssteroider (minst en fördubbling) (18). Tillägget av salmeterol förbättrar både PEF- och FEV<sub>1</sub>-värdena märkbart bättre än en höjning av inhalationssteroiddosen både efter 3 och 6 månaders behandling. Tillägget av salmeterol förbättrade PEF-värdena 22–27,7 L/min. och FEV<sub>1</sub> 0,08–0,1 L mer än en höjning av dosen inhalationssteroid. Ett tillägg av salmeterol ökade också betydligt antalet symtomfria dagar och nätter samt antalet dagar och nätter när anfalls-

medicinering inte behövde användas.

#### **Formoterol**

I en, ett år lång, randomiserad dubbelblind FACET-prövning (19) utreddes effekterna av att lägga till såväl två olika doser inhalationssteroid (budesonid 200 och 800 mikrog/dygn) som ett långverkande beta<sub>2</sub>-agonist (formoterol 12 mikrog x 2 dygn) till behandlingen av patienter med symtom på kronisk astma trots behandling med inhalationssteroid. En fyrdubbling av dosen inhalationssteroid förbättrade statistiskt signifikant både sekundkapaciteten och PEF-värdena på morgonen. Också tillägg av formoterol förbättrade både sekundkapaciteten och PEF-värdena på morgonen. Detta tillägg är klart större än den förbättring som följer på en höjning av dosen inhalationssteroid. Dessutom minskade ett tillägg av formoterol i betydlig grad symtomen både dag och natt och behovet av anfallsläkemedicin. Också en höjning av dosen inhalationssteroid visade en parallell effekt. Biverkningarna uppvisade inte någon märkbar skillnad.

### **Försämringsskeden vid astma**

Eosinofil bronkit är ett karakteristiskt drag för astma. Det största bekymret då man tar i bruk långverkande beta<sub>2</sub>-agonisten har varit det att man då effektiviserar behandlingen av en patient med symtom lägger till ett läkemedel som inte har en märkbar anti-inflammatorisk verkan, och då dosen av det anti-inflammatoriska läkemedlet inte höjs förvärras den inflammation som ligger bakom astman och leder till slut till ökade eller försvårade försämringsskeden av astman. Effekten av tillägg av en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist på en astmainflammation har retts ut i fyra prövningar (20–23). I tre av dessa sågs inte någon väsentlig inflammationsmaskering.

Om ett tillägg av en beta<sub>2</sub>-agonist skulle leda till att inflammationen bakom astman förvärras vore det att vänta att den leder till ökade och/eller förvärrade försämringsskeden. Ett tillägg av salmeterol ledde i jämförelse med en höjning av dosen inhalationssteroid till 2,7 % mindre försämringsskeden under en behand-

ling som varade 3–6 mån. (18), d.v.s. ett tillägg av salmeterol ökade inte risken för patienten att utsättas för försämringsskeden. I FACET-prövningen (19) minskade en fyrdubbling av dosen budesonid försämringsskedena av astma mera än ett tillägg av formoterol. En höjning av steroiddosen tillsammans med ett tillägg av formoterol gav det bästa resultatet: försämringsskedena minskade med ca 60 %. När man separat för sig analyserade de försämringsskeden som kom fram i FACET-prövningen (24), observerade man att ett tillägg av formoterol inte påverkade de förändringar i PEF-andningen eller symtom som inträffade under försämringsskedet. En viktig följd av detta fynd är att PEF-värden fortsättningsvis kan användas som en styrande faktor vid egenbehandling också för patienter som använder ett långverkande sympatomimetikum. Styrd egenbehandling av astma minskar i sig i betydlig grad försämringsskedena (25). För långverkande beta<sub>2</sub>-agonisterna finns det inte tillförlitliga bevis på en betydande ökning av den anti-inflammatoriska effekten, men det finns inte heller bevis för att ett tillägg av långverkande beta<sub>2</sub>-agonisten märkbart skulle förvärra inflammationen som ligger bakom astman, i de fall då inhalationssteroidmedicineringen fortgår.

### **Skall jag lägga till en leukotrien-antagonist?**

Man har fått nya astmaläkemedel, kysteinyll leukotrien- (CysLT<sub>1</sub>) receptorantagonister (montelukast och zafirlukast). Dessa läkemedels ställning inom astmabehandlingen är ännu inte helt utredd (1–3). Leukotrienantagonisterna minskar obstruktionen av bronkerna och förbättrar lungfunktionen. De har också en viss inflammationslindrande verkan. Glukokortikoiderna har rapporterats minska produktionen av kysteinyll leukotriener bara lite eller inte alls. Genom att lägga till en leukotrienantagonist i medicineringen skulle man få en blockerande verkan i transmittersystemet, på vilket den inhalede steroiden verkar bara lite eller inte alls (26). Men fungerar det? Man jämförde ett tillägg av montelukast (10 mg/dygn) med placebo hos patienter

som trots måttlig inhalationssteroidmedicinering hade symtom på astma (27). Tillägget av montelukast förbättrade sekundkapaciteten 0,14 L och morgonens PEF-värden 10,4 L/min. Också mängden dagar under ett försämringsskede och astmasymtonen minskade statistiskt signifikant. Däremot förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad då det gäller användning av anfallsläkemedel, PEF-värdena på kvällen, mängden astmaattacker och patienternas egna bedömningar. Hos patienter som trots inhalationssteroider och annan medicinering (en del med långverkande beta<sub>2</sub>-agonist och/eller teofyllin) hade kronisk astma med symtom (28) verkade inte montelukast (10 mg/dygn) bättre än placebo för att förminska patientens symtom eller användningen av anfallsmedicinering eller för att förbättra morgonens eller kvällens PEF-värden. I denna grupp patienter som relativt väl motsvarar patienterna på en vanlig specialists astmapoliklinik kunde man inte påvisa någon märkbar nytta av tillägget av montelukast.

Hos patienter som trots inhalationssteroidmedicinering har kronisk astma med symtom utreddes verkan av tillägg av höga doser av zafirlukast (80 mg x 2) (29). I jämförelse med placebo förbättrade ett tillägg av zafirlukast PEF-värdena på morgonen och FEV<sub>1</sub> samt minskade symtom samt behovet av anfallsmedicin. Däremot var skillnaden inte betydande vad beträffar nattliga uppvaknanden och astmasymptom på morgonen. Ett tillägg av zafirlukast minskade betydligt risken för försämringsskeden (alla svårighetsgrader), riskförhållandet till zafirlukasts fördel 0,61. Utgående från en färsk metaanalys (30) minskar tillägget av en stor dos av leukotrienantagonister (2–4 x den dos som normalt är i kliniskt bruk) förekomsten av försämringsskeden som kräver en kur med orala steroider i jämförelse med enbart inhalationssteroider (riskförhållande 0,34). Effekten av normala behandlingsdoser av de i Finland nuförtiden använda leukotrienantagonisterna på mängden försämringsskeden har inte undersökts. Hos vuxna astmapatienter med symtom verkade inte ett tillägg av zafirlukast bättre för att minska antalet försämringsskeden än en fördubb-

ling av dosen inhalationssteroid (30).

Man har också jämfört ett tillägg av montelukast (10 mg x 1) med ett tillägg av salmeterol (31,32). Båda behandlingarna gav en betydande förbättring enligt de flesta mätta parametrarna. För de flesta undersökta parametrarna föreföll ett tillägg av salmeterol att förbättra den terapeutiska balansen statistiskt signifikant mera än tillägget av montelukast. Däremot förekom det inte skillnader mellan behandlingsgrupperna enligt alla symtomparametrar. Liknande resultat nådde man då man jämförde ett tillägg av salmeterol med zafirlukast (20 mg x 2) för patienter som led av måttlig astma (33).

Som ett sammandrag kan man konstatera att ett tillägg av leukotrienantagonister till medicineringen är ett alternativ för patienter som trots inhalationssteroider lider av astma med symtom. Det återstår att se om ett tillägg med en leukotrienantagonist är ett bättre alternativ än att höja dosen inhalationssteroider. Det är svårt att bedöma om skillnaden mellan ett tillägg av långverkande sympatomimetika och leukotrienantagonisten är av klinisk betydelse. När man uppskattar nyttan måste man också beakta den stora individuella variationen i reaktionen på leukotrienantagonisterna. Det finns patienter som får mycket god hjälp av läkemedlen, men det finns också rätt många som inte har någon nytta av dessa läkemedel. Man känner heller inte till någon konst att förut säga vem som har nytta av leukotrienantagonisterna eller inte.

### Skall jag lägga till teofyllin?

I två undersökningar (34,35) har ett tillägg av teofyllin till medicineringen för astmapatienter som har symtom trots en inhalationssteroid jämförts med en dubbling av steroiddosen (budesonid eller beklometason). I båda prövningarna var teofyllinhalten rätt liten, i genomsnitt 8,7–10,1 mg/l, d.v.s. vid nedre gränsen för den serumhalt som numeras vara terapeutisk. I båda prövningarna motsvarade effekten av tillägget av teofyllin till medicineringen en fördubbling av dosen inhalationssteroid. Genom att man använde en liten teofyllindos förblev mängden

biverkningar liten. I en tredje prövning kunde man inte påvisa en enda klar nytta med ett tillägg av teofyllin hos astmapatienter med symtom som besökte en allmänpraktiserande läkares mottagning (36).

### Till sist

Nyttan med ett tillägg av en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist har bäst kunnat påvisas och är effektivare än en höjning av dosen inhalationssteroid för att förbättra patientens livskvalitet och resultaten av lungfunktionsproven samt för att minska symtomen och behovet av anfallsmedicin. Den nytta man kan vänta sig av en fördubbling av dosen inhalationssteroider är kliniskt bedömd mycket liten, även om den varierar individuellt. Det finns tecken på att en höjning av dosen inhalationssteroid är till nytta särskilt i fall där patienten lider av upprepade försämringsskeden. Också ett tillägg av en leukotrienantagonist eller teofyllin i låg dos vid sidan av inhalationssteroider har visat sig förbättra astmans terapeutiska balans.

### Litteratur

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication no 97-4051, 1997.
2. The British Thoracic Society. The British Guidelines on asthma management. 1995 Review and Position statement. Thorax 52(Suppl 1):S1-S20, 1997.
3. Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys. Astman diagnostiikka ja hoito. Duodecim 116:2568-2584, 2000.
4. Dahl R, Lundback B, Malo J-L, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P, Barnacle H. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. Chest 103:1352-1358, 1993.
5. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 101: 457-463, 1998.



6. Chervinsky P, Van As A, Bronsky EA, Dockhorn R, Noonan M, LaForce C, Pleskow W. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 94:676-683, 1994.
7. Busse WW, Branzinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, Vanden Burgt J, Donnel D, Hannon S, Colice GL. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 104:1215-1222, 1999
8. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirlcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *Br Med J* 323:253-256, 2001.
9. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
10. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
11. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
12. Swystun VA, Bhagat R, Kalra S, Jennings B, Cockcroft DW. Comparison of 3 different doses of budesonide and placebo on the early asthmatic response to inhaled allergen. *J Allergy Clin Immunol* 102:363-367, 1998.
13. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2053-2057, 2000.
14. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 119:1322-1328, 2001.
15. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S1-S53, 1998.
16. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159:941-955, 1999.
17. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta-2-agonists in asthma therapy. *Chest* 113:1095-1108, 1998.
18. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br Med J* 320:1368-1373, 2000.
19. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337:1405-1411, 1997.
20. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 158:924-930, 1998.
21. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight week of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1006-1011, 1994.
22. Li X, Ward C, Thien F, Bish R, Bamford T, Bao X, Bailey M, Wilson JW, Walters EH. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta-2-agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1493-1499, 1999.
23. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161:996-1001, 2000.
24. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer C-A, O'Byrne PM, Löfdahl C-G, Pauwels RA, Ullman A. Exacerbations of asthma. A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 160:594-599, 1999.
25. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, Perämäki E, Poussa T, Saarelainen S, Svahn T. Randomized comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *Br Med J* 312:748-752, 1996.
26. Kankaanranta H, Moilanen E, Nieminen MM. Leukotrieenit ja astma. *Suom Lääkäril* 54:4097-4104, 1999.
27. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet J-C, Peszek I, Zhang J, Reiss TF. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1862-1868, 1999.
28. Robinson D, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 357:2007-2011, 2001.
29. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 162:578-585, 2000.
30. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
31. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Fluticasone propionate/ salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 106:1088-1095, 2000.
32. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, Richard KA. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 120:423-430, 2001.
33. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard K. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103:1075-1080, 1999.
34. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *New Engl J Med* 337: 1412-1418, 1997.
35. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijans VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 10:2754-2760, 1997.
36. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 55:837-841, 2000.

## Elektroniska recept utformas

I Finland har man för elektroniska recept saknat förfaringssätt som är tydliga och enhetliga över hela landet och som binder alla aktörer. Denna situation utan spelregler har lett till att försök med elektroniska recept har inletts med olika lösningar på enskilda orter och platser. Då det är fråga om ett nytt verksamhetssätt och ett dokument som innehåller konfidentiella data om patienten och som berör en omfattande grupp aktörer, för vilket ersättning betalas ur samhällets medel, har man allmänt önskat att myndigheterna tydligt skulle ta ställning till hurudan en elektronisk läkemedelsordination borde vara. En motsvarande situation föreligger t.ex. i England, där arbetet efter nödvändiga lagändringar har framskridit till ett pilotskede som övervakas och koordineras av myndigheterna.

För att klarlägga den oklara situationen och inleda ett kartläggningsarbete uppfordrade social- och hälsovårdsministeriet i juni 2001 att FPA i samarbete med Läkemedelsverket skulle inleda ett projekt som utreder det tekniska genomförandet av elektroniska läkemedelsordinationer. Inom projektet utvärderade man bestämmelserna och föreskrifterna i anslutning till elektroniska läkemedelsordinationer, utredde behovet av förändring av dessa bestämmelser samt uppgjorde förslag till nödvändiga åtgärder. Dessutom utredde man alternativa verksamhetsmodeller för elektroniska läkemedelsordinationer, den nödvändiga datatekniken och möjligheterna för pilotundersökningar kring elektroniska recept.

Utredningsarbetets rapporten överlämnades till social- och hälsovårdsministeriet i början av december. I utredningsarbetet deltog alla centrala myndigheter och aktörer: FPA, Läkemedelsverket, Finlands Apotekareförbund, Helsingfors Universitets Apotek, Stakes, Rättskyddscentralen för hälsovården, da-

taombudsmannens byrå, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Kymmenedals samt Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt, Finlands Läkarförbund, Finlands Kommunförbund samt representanter för social- och hälsovårdsavdelningen och försäkringsavdelningen vid SHM.

### Principerna för elektroniska recept

En utgångspunkt för planeringen av utredningsarbetet var följande principer som ansågs skulle kunna fungera för det elektroniska receptsystemet:

#### Patientens rättigheter och servicenivån skall tryggas

Eftersom receptet innehåller konfidentiella hälsouppgifter om patienten, skall man alltid ha patientens samtycke till att spara uppgifterna i receptdatabasen och förmedla uppgifterna vidare. Användningen av ett elektroniskt recept får inte försvaga patientens rättigheter och nuvarande servicenivå. En central del av patientens rättigheter och servicenivå anses vara patientens rätt att fritt välja apotek. Att avhämta läkemedel får inte i någon händelse begränsas till ett visst eller vissa apotek. Betydelsen av denna rättighet betonas hos patienter som använder medicinering under lång tid och som eventuellt skaffar sina läkemedel som delköp i olika apotek.

#### En enhetlig och tydlig riksomfattande lösning

Med denna princip eftersträvar man att det i Finland för de elektroniska recepten skulle användas bara ett grundkoncept, som receptutskrivningsprogrammen skulle följa. En enhetlig lösning gör det enklare att behärska helheten och underlättar recepthanteringen för alla aktörer. Utan en enhetlig riksomfattande lösning skulle vi hamna i en situation där det uppstår separata och lokala

datasystemsspecifika lösningar, som inte är enhetliga.

#### Ett tillförlitligt och smidigt system

En läkemedelsordination innehåller konfidentiella och känsliga uppgifter och det system som hanterar dessa måste vara tekniskt fullständigt, tillförlitligt och säkert.

#### Felfria recept målet

Mängden fel i recepten minskas genom att man använder ett standardiserat datainnehåll för elektroniska recept och ett aktuellt läkemedelsregister som är gemensamt för läkare och apotek samt genom att man avlägsnar manuella arbetsskeden vid överföringen av data från läkare till apotek. Samtidigt minskar de felaktiga tolkningar och problem som uppstår på grund av svårtydd handstil.

#### Systemet skall följa författningar, anvisningar och standarder

Lösningen skall basera sig på gällande normer, varav de viktigaste är personuppgiftslagen, lagen om patientens ställning och rättigheter och sjukförsäkringslagen. Den nya verksamhetsmodellen kräver ändringar av nuvarande normer, som t.ex. föreskrifterna om ordination och expediering av läkemedel.

#### Direktorsättning

Kunderna måste också i fortsättningen redan på apoteket kunna få ersättning för läkemedelsinköp enligt sjukförsäkringslagen. Om möjligheten till direktorsättning saknas är kunderna tvungna att avhämta sin läkemedelsersättning på FPA:s kontor. Det elektroniska receptet får inte höja patientens läkemedelskostnader eller påverka patientens rätt att få ersättning.

#### Styrningen av systemet har karaktären av myndighetsverksamhet

Receptuppgifterna är mycket intressanta för diverse olika parter. Infor-

mation om vilka läkemedel, vilka doser, för hurdana patienter och av vem läkemedel ordinerar är kommersiellt värdefull information för bl.a. läkemedelsindustrins marknadsföring. En persons medicinering avslöjar uppgifter om hans eller hennes hälsotillstånd. Systemets tillförlitlighet och trovärdighet kräver att upprätthållandet av receptbehandlingssystemet och de databaser som uppstår i samband med systemet skall ha karaktären av myndighetsverksamhet. Receptuppgifter får inte användas kommersiellt.

### Tekniskt genomförande av existerande lösningar

Det elektroniska receptet skall basera sig på nuvarande lösningar och system. Detta betyder att receptets elektroniska signering sker i enlighet med den kommande lagen om elektronisk signatur och att man i krypteringen av datatrafiken och den övriga tekniken följer statsförvaltningens föreskrifter och rekommendationer om hantering av hälsovårdsuppgifter. Å andra sidan är målet att för hanteringen av elektroniska recept skapa en öppen verksamhetsmodell, som vilken som helst programleverantör kan foga.

### Allas behov skall beaktas

Att ta i bruk elektroniska recept baserar sig huvudsakligen på frivilliga beslut av receptkedjans aktörer. Beslutet om att ta det nya systemet i bruk fattas säkrast om det nya arbetssättet medför verklig nytta i verksamheten. Genom att anlita ett elektroniskt receptsystem kan man också främja att läkemedel används förnuftigt och att målen för läkemedelsbehandlingarna realiseras både hälsomässigt och ekonomiskt.

### Ett förslag till ett elektroniskt recept

Enligt arbetsgruppens förslag avses med ett elektroniskt recept ett recept som en läkare, tandläkare eller veterinär har producerat i sitt datasystem och som elektroniskt signerat, krypterat och oförändrat överförs över datanät till apotekens recepthanteringssystem för expediering. Ett elektroniskt recept består alltid av ordinationsuppgifter för ett läkemedelspreparat och det finns bara i

elektroniskt form. Det kan inte i något skede omvandlas till ett recept skrivet på papper. Elektroniska recept förnyas på annat sätt än dagens recept såtillvida att man inte förnyar ett elektroniskt recept genom en anteckning på det gamla receptet. När ett läkemedel förskrivs på nytt t.ex. med föregående elektroniska recept som mall, uppstår av ordinationen ett helt nytt recept i receptdatabasen.

Centrala punkter i den föreslagna modellen är:

- **Samtycke som givits av patienten tillsvidare och som gäller hela hanteringskedjan.**

- **Förskrivning av recept och ett standardiserat innehåll i receptet.**  
*En läkare skriver ett recept med hjälp av receptskrivningsfunktionen i patientdatasystemet eller ett separat program för att skriva recept. Programmet har tillgång till en riksomfattande sammanhängande läkemedelsregister. Läkaren signerar det elektroniska receptet med hjälp av en elektronisk signatur. Programmet för receptskrivning producerar receptposter för det elektroniska receptet enligt ett definierat datainnehåll. Dataposterna krypteras och certifieras och sänds till receptdatabasen. Receptförskrivarens rätt att förskriva ifråga varande läkemedelsordination kontrolleras i registret över personer med användningsrätt till receptdatabasen. Det datasystem som tar emot och behandlar recept skall bekräfta ordinerarens identitet och rätt att förskriva recept.*

- **Patientanvisningar**  
*Programmet för att skriva recept producerar patientanvisningar på papper varav framgår det centrala innehållet i läkemedelsordinationen. Anvisningarna ges åt patienten på mottagningen alltid då han eller hon önskar det.*

- **Receptdatabasen**  
*De elektroniska recepten sparas i den centraliserade riksomfattande receptdatabasen till vilket alla läkare, tandläkare och veterinärer som i Finland har rätt att ordinera läkemedel har rätt att sända recept. I apoteken kan farmaceuten hämta ut recept ur databasen. Dessutom har FPA rätt att i receptdatabasen bekräfta uppgifterna i läkemedelsordinationer som berättigar till ersättning.*

*Receptsystemet kräver hög funktions-säkerhet, eftersom gruppen aktörer är omfattande och receptdatabasen och systemet används kontinuerligt. Arbetsgruppen anser att FPA lämpar sig*

*som upprätthållare av receptdatabas-systemet eftersom anstalten har de tekniska färdigheterna och erfarenhet av att hantera riksomfattande uppgifter inom systemet för läkemedels-sättningar.*

*En centraliserad receptdatabas gör det möjligt för kunden att välja apotek också om han eller hon skaffar läkemedel som delanskaffningar. Med tanke på missbruk är en centraliserad receptdatabas det enda sättet genom vilket en duplicering av recept tekniskt kan hindras. Om man i systemet bygger in en möjlighet för läkaren och/eller apoteken att se patientens tidigare recept förbättras patientsäkerheten och verksamheten främjar en rationell användning av läkemedel (interaktioner, fördubblad medicinering).*

- **Expediering av recept**  
*Farmaceuten identifierar sig i systemet. Rätten att använda systemet bekräftas i användarregistret. Uppgifterna det recept som skall expedieras hämtas från receptdatabasen till apotekssystemet. Farmaceuten sparar expedieringsuppgifterna för receptet i receptdatabasen och signerar dem elektroniskt. På begäran ges kunden skriftlig information om expediering.*
- **Rätt att granska egna uppgifter**  
*Patienten kan hos registerhållaren granska de data som har sparats i receptdatabasen. I fortsättningen är det möjligt att med ett elektroniskt personkort granska sina egna uppgifter.*
- **Systemet för läkemedelsersättning**  
*Apoteket sänder i början uppgifterna om ersättning till FPA enligt nuvarande metoder. Receptets autenticitet bekräftas i receptdatabasen.*
- **Läkemedelsregister**  
*En förutsättning för användningen av elektroniska recept är att man i alla skeden av hanteringen av recepten använder läkemedelspreparat utgående från basfakta som bygger på myndighetsuppgifter och är aktuella.*

### Pilotskedet

Projektgruppen har samstämmt ansett att utredningsarbetet inte i sig räcker till för att garantera en fungerande och användbar riksomfattande verksamhetsmodell. Denna verksamhetsmodell måste prövas i praktiken som planerat och resultaten måste utvärderas innan man kan säkerställa att modellen fungerar som ett tillförlitligt och säkert system för recepthantering. De praktiska försöken torde kunna inledas i höst.



# Sammandrag

Ulla Närhi

FAD, ÖVERPROVISOR

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Outi Pirinen

PROVISOR

Esbo 7. apotek

## Ökad användning av sömnmedel

Sömnstörningar är ett allmänt symptom och det har blivit allt vanligare att sköta dem med sömnmedel. År 2000 var den sammanlagda konsumtionen av sömnmedel i öppen och anstaltsvård 49 definierade dygnsdoser (DDD) per tusen invånare medan motsvarande tal år 1999 var 47 (1). Samma år såldes det i Finland sömnmedel för knappa 68 miljoner mark omräknat i partipris, vilket var en ökning med 7 % jämfört med året innan.

Sömnmedel främjar insomnandet eller förlänger sömnens varaktighet. Primärmedel vid behandling av sömnlöshet anses vara benzodiazepinerna samt läkemedel som verkar på samma sätt. I praktiken kan de indelas i kortverkande, mellanlångverkande och långverkande sömnmedel efter verknings tiden (tabell).

Benzodiazepinerna är i rekommenderade doser i allmänhet väl tolererade och säkra läkemedelssubstanter. Långvarig användning av dem förorsakar lätt beroende, varför man vid behandling av sömnlöshet eftersträvar tillfällig användning under några veckor. Vid fortgående regelbunden användning utvecklas to-

### Indelning av benzodiazepiner och jämförbara läkemedel.

Kortverkande	Mellanlångverkande	Långverkande
Midazolam Triazolam Zaleplon Zolpidem	Zopiklon Temazepam Lorazepam Oxazepam	Diazepam Klordiazepoxid Nitrazepam

lerans, varvid verkan försvagas. Sömnmedlen ökar också toxiciteten hos alkohol och övriga läkemedelssubstanter som verkar förlamande på det centrala nervsystemet.

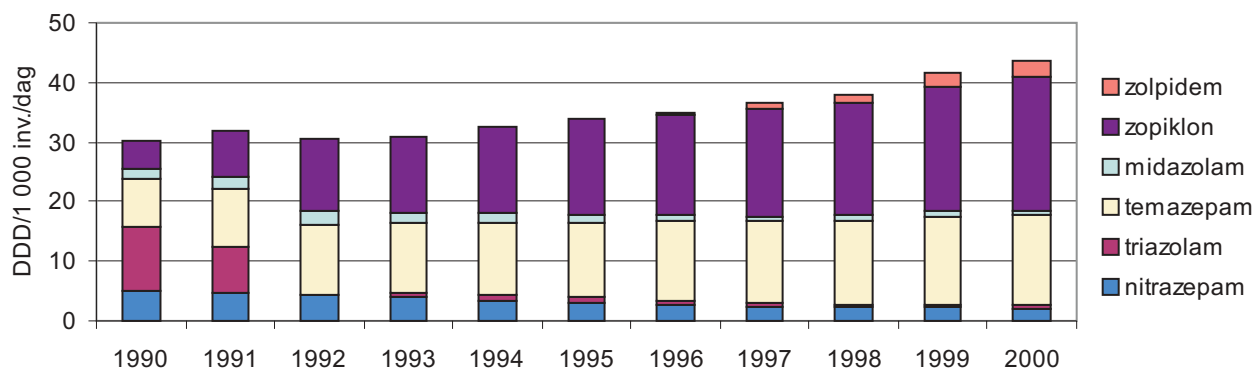
Sömnmedel liknande benzodiazepinerna, zopiklon, zolpidem och zaleplon, påminner till verkningsmekanismen nära om benzodiazepinerna. De lämpar sig främst för insomningsstörningar och ger sällan upphov till omtöckning på morgonen. Den sedativa verkan, tolerans och utveckling av beroende samt toxiciteten är i klass med benzodiazepinernas, varför man också vid dem eftersträvar tillfällig användning.

Konsumtionen av sömnmedel har ökat under 1990-talet, i synnerhet i slutet av årtiondet (bild 1). Enligt konsumtionstalen har man vid medicineringen av sömnlöshet övergått

till att använda mer kortverkande läkemedelssubstanter; i synnerhet har konsumtionen av zolpidem och zopiklon ökat. Konsumtionen av temazepam har ökat medan nitrazepam däremot har minskat. Konsumtionen av triazolam minskade när den avlägsnades från marknaden för perioden 1.10.1991–13.1.1993 och den mängd som får levereras på en gång inom öppenvården begränsades till 20 tabletter år 1993. Också konsumtionen av midazolam håller på att minska.

När man granskar de mängder sömnmedel som används inom öppenvård enligt förpackningsstorlek, har de flest läkemedel sålts i förpackningar på 100 tabletter (bild 2). Konsumtionen av förpackningar med 30 tabletter har förblivit jämn och små förpackningar används

Bild 1. Konsumtionen av de vanligaste sömnmedlen i öppenvård.



minst. Av många läkemedel är det enbart förpackningar på 100 tabletter som får FPA:s grundläggande, vilket kan öka ordinationen av stora förpackningar. Förpackningsstorleken på 100 tabletter är också, oberoende av ersättningsstatus, omräknad i priset för en tablett den förmånligaste för patienten, eftersom styckepriset för tabletter i små förpackningar har stigit märkbart så att det är mycket högre än styckepriset i stora förpackningar (2).

Gynnandet av den största förpackningsstorleken på marknaden syns också i konsumtionen av de två mest sålda läkemedelssubstanserna, temazepam och zopiklon (bilder 3 och 4). Konsumtionen av 100 tabletters förpackningar har för båda läkemedelssubstansernas vidkomman-

de ökat och konsumtionen av de små förpackningarna är mycket liten. För temazepam är bara en förpackning på 100 tabletter intagen i grundläggningssystemet, och för zopiklon är en förpackning på 100 tabletter den enda förpackningsstorleken som är grundläggande hos alla tillverkare.

Enligt en rekommendation av en sömnmedelsarbetsgrupp skall behandlingen av sömnlöshet med sömnmedel inte överskrida en period på två-fyra veckor (3). Användning under en längre tid tyder på att sömnlösheten är förknippad med ångest eller någon annan psykiatrisk störning, varvid behovet av läkemedelsbehandling skall övervägas på nytt. De stora förpackningsstorlekarnas popularitet tyder på att

sömnmedel i hög grad används långvarigt. Trots högre pris kunde ett gynnande av de små förpackningsstorlekarna minska överkonsumtionen av sömnmedel.

Översättning Mona Martin

#### Litteratur

1. Suomen Lääketilasto 2000. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos. Helsinki, 2001.
2. Klaukka T. Unilääkkeiden hinnat ja korvattavuus. Kunnallislääkäri 2:73, 2001.
3. Unilääketyöryhmän suositukset. Suomen Lääkärilehti 4:272-274, 1993.

Bild 2. Konsumtionen av de vanligaste sömnmedlen enligt förpackning i öppenvård.

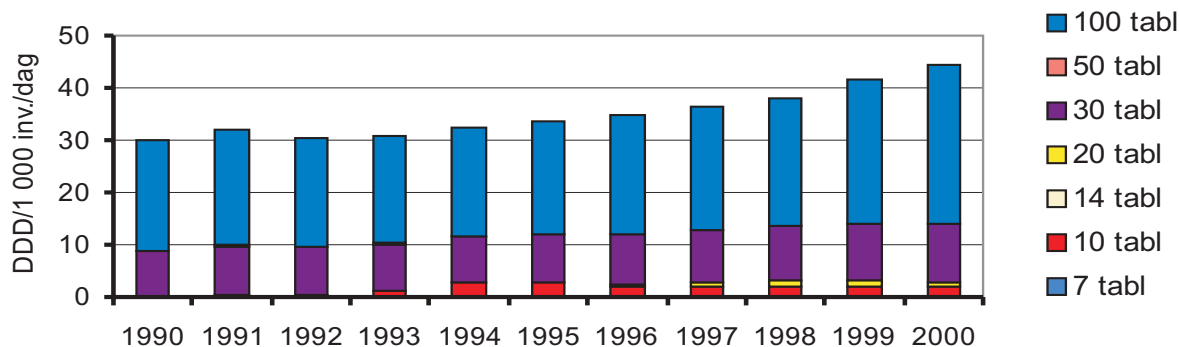


Bild 3. Konsumtionen av temazepam i öppenvård.

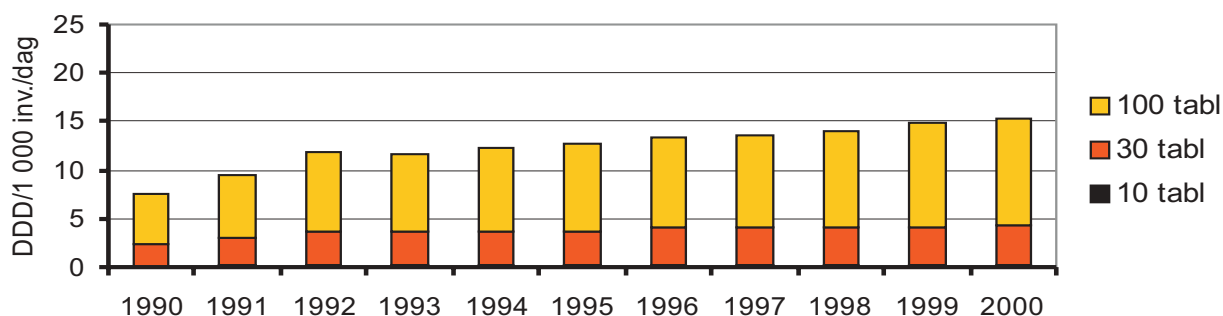


Bild 4. Konsumtionen av zopiklon i öppenvård.

